مجله علوم پایه پزشکی ایران، جلد ۹، شماره٤، زمستان ۱۳۸۵، ۲۸۶-۲۸۱
تاریخ دریافت: ۸۵/۵/۱٤، تاریخ پذیرش: ۸۵/۱۱/۱۹

بررسی اثرات محافظتی کروسین بر سمیت حاد کلیوی سیس پلاتین در موش صحرایی

*[1]دکتر بهاره نقی زاده، دکتر محمد طاهر بروشکی،[2] دکتر حسن مفید پور

چکیده

هدف
سیس پلاتین از جمله داروهای شیمی درمانی موثر در درمان تومورهای سخت مانند تومور تخمدان، سر و گردن بوده که مهم ترین عارضه جانبی آن سمیت حاد کلیوی می باشد. تولید گونه های فعال اکسیژن و آسیب اکسیداتیو ناشی از آن از عوامل مهم در سمیت سیس پلاتین است. این دارو باعث تخریب توبولهای پروگزیمال کلیوی (به ویژه قطعه S_3) شده و با کاهش فیلتراسیون گلومرولی موجب سمیت حاد کلیوی می شود. کروسین پیگمان کاروتنوئیدی موجود در زعفران است که باعث رنگ قرمز در زعفران می شود و اثرات دارویی مختلفی از آن مشاهده شده است. هدف از این مطالعه بررسی اثرات محافظتی کروسین بر سمیت حاد کلیوی ناشی از سیس پلاتین در موش صحرایی می باشد.

مواد و روش کار
در این مطالعه از موش صحرایی نر، نژاد ویستار استفاده شده است. ابتدا حیوانات به طور تصادفی به پنج گروه (هرگروه ۶ عدد) تقسیم شدند. گروه اول نرمال سالین با دوز ۲ ml/day به مدت چهار روز، گروه دوم سیس پلاتین با تک دوز ۵ mg/kg فقط در روز اول، گروههای سوم، چهارم و پنجم کروسین را به ترتیب با دوزهای ۱۰۰ ،mg/kg ۲۰۰ و ۴۰۰ ابتدا یک ساعت قبل از تزریق سیس پلاتین (۵ mg/kg به صورت تک دوز و فقط در روز اول) و سپس به مدت سه روز پیاپی دریافت کردند. تزریقها به روش داخل صفاقی انجام شد. در روز چهارم نمونه ادرار ۲۴ ساعته برای اندازه گیری قند و پروتئین ادرار جمع آوری گردید. در روز پنجم پس از بیهوشی با اتر، ابتدا از قلب حیوانات جهت اندازه گیری اوره و کراتینین خونگیری به عمل آمد. سپس تمامی حیوانات را کشته، کلیه راست از بدن خارج و در فرمالین ۱۰ درصد برای مطالعات بافت شناسی قرار داده شد. برشهای ۵ میکرونی از بافت کلیه تهیه شده و پس از رنگ آمیزی به روش هماتوکسیلین- ائوزین مورد بررسی بافت شناسی قرار گرفتند.

نتایج
نتایج نشان داد که در گروه دریافت کننده سیس پلاتین میزان اوره و کراتینین خون و همچنین میزان قند و پروتئین ادرار به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است. در گروههای دریافت کننده کروسین با دوزهای مختلف، میزان اوره و کراتینین خون و میزان قند و پروتئین ادرار نسبت به گروه سیس پلاتین به طور معنی داری کاهش یافته بود. بررسی بافت شناسی، آسیب کلیوی را در گروه دریافت کننده سیس پلاتین به اثبات رساند، در حالی که چنین آسیبی در گروههای دریافت کننده کروسین مشاهده نشد.

نتیجه گیری
با توجه به نتایج به دست آمده کروسین دارای اثرات محافظتی در برابر سمیت کلیوی ناشی از سیس پلاتین می باشد.

کلمات کلیدی: کروسین، سمیت حاد کلیوی، سیس پلاتین، کراتینین.

۱- مرکز تحقیقات فارماکولوژی گیاهان دارویی و گروه فارماکولوژی، بیمارستان قائم، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
* نویسنده مسئول: تلفن: ۰۹۱۵۵۱۳۷٤۴۳، bnaghizadeh@gmail.com
۲- گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

سیس پلاتین از جمله داروهای شیمی درمانی موثر در برابر تومورهای متراکم مانند تومور تخمدان ، سر و گردن است. مهم ترین عارضه جانبی و محدود کننده مصرف آن در درمان، سمیت کلیوی می باشد (۱). سمیت کلیوی سیس پلاتین در توبولهای کلیوی به ویژه توبول پروگزیمال(قطعه S_3) ایجاد می گردد (۱). مکانیسمهای متعددی در سمیت کلیوی این دارو دخیل است که از جمله مهم ترین آنها تولید گونه های فعال اکسیژن و آسیب اکسیداتیو بافتی می باشد. گونه های فعال اکسیژن به ویژه رادیکال هیدروکسیل باعث پراکسیداسیون چربیها، تخریب غشاهای سلولی، اکسیداسیون پروتئینها و اسیدهای نوکلئیک و تخریب بافتی شده که نتیجه آن کاهش فیلتراسیون گلومرولی و بروز سمیت حاد کلیوی می باشد (۱).

گیاه زعفران با نام علمی(*Crocus sativus* L.) به دلیل اثرات ضد اسپاسم، آرام بخشی، ضد التهابی، ضد نفخ، قاعده آور، محرک جنسی، معرق، خلط آور و هضم کننده غذا در طب سنتی استفاده می شده است (۲). مطالعات داروشناسی مختلفی هم روی آن انجام شده و اثرات متعددی مانند اثر ضد تشنج (۲)، ضد دردی (۳)، ضدافسردگی(۴)، ضد میکروبی (۵)، ضد التهابی(۳)، ضد سرطان (۶)، برداشت کننده رادیکالهای آزاد (۷)، موثر بر حافظه و یادگیری (۸)، کاهنده فشار خون (۲) و جلوگیری از سمیت کلیوی سیس پلاتین (۹) از گیاه زعفران به اثبات رسیده است. کروسین، پیگمان کاروتنوئیدی موجود در زعفران، باعث ایجاد رنگ قرمز این گیاه شده (۱۰، ۱۱) و اثرات فارماکولوژیکی مختلفی دارد. این ترکیب دارای اثر ضد آترواسکلروزیس بوده و این کار را از طریق کاهش اکسیداسیون LDL در سطح اندوتلیال عروق انجام می دهد (۱۲). همچنین دارای اثر محافظتی در مدل ایسکمی کلیوی می باشد (۷). در درمان دراز مدت آدنوکارسینومای کولون مؤثر است (۱۳). این ترکیب اثر ضد توموری در محیط in vivo (۱۴) وin vitro (۱۴، ۱۱) دارد. دارای اثر ضد افزایش چربی خون می باشد و این کار را از طریق مهار آنزیم لیپاز پانکراس انجام می دهد (۱۵). این ترکیب در پدیده حافظه و یادگیری هم مؤثر است (۸) و باعث مهار بلوک اتانول بر پدیده حافظه و یادگیری می شود (۱، ۱۶). همچنین این ترکیب دارای اثرات محافظت کبدی در برابر ترکیبات سمی مانند آفلاتوکسین B_1 و دی متیل نیتروز آمین می باشد (۱۷). همچنین دارای اثرات آنتی اکسیدانت قویتر از ویتامین E در برابر آسیب اکسیداتیو ایجاد شده در نورونها در محیط سلولهای PC-12 می باشد (۱۱). در درمان رتینوپاتی ایسکمیک کاربرد دارد (۲). اثرات محافظتی این ترکیب در برابر مواد شیمیایی به دلیل مهار واکنش رادیکالهای آزاد، افزایش گروههای تیول داخل سلولی، القای اپوپتوزیس و مهار رشد سلولهای تومور از طریق تداخل در ساختمان و عملکرد DNA می باشد (۲). با توجه به اثراتی که از کروسین دیده شده، به ویژه اثرات ضد ایسکمی(۷)، آنتی اکسیدانتی (۱۱)، محافظتی در برابر مواد شیمیایی (۱۷)، افزایش سنتز گلوتاتیون (۱۸) و ضد اکسیداسیون (۱۲) و از آنجایی که تولید رادیکالهای آزاد و آسیب اکسیداتیو را در سمیت ناشی از سیس پلاتین دخیل دانسته اند (۱)، اثر محافظتی این ترکیب در برابر سمیت کلیوی حاد ناشی از سیس پلاتین بررسی می شود.

مواد و روش کار

مواد: کروسین و سیس پلاتین به ترتیب از شرکتهای Fluka و Ebewe pharma و کیت اوره از شرکت Man lab تهران خریداری گردیدند. در این مطالعه از موش صحرایی نر نژاد ویستار (پرورش یافته در اتاق حیوانات گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی مشهد) با محدوده وزنی ۲۰±۲۰۰ گرم استفاده گردید. حیوانات در اتاق با تهویه مناسب، رطوبت ۵۰ درصد ، دمای۲ ±۲۲ درجه سانتی گراد، سیکل نوری ۱۲ ساعته و با دسترسی آزاد به آب و غذا در قفسهای متابولیک نگهداری شدند.

روش مطالعه: حیوانات به طور تصادفی به پنج گروه تقسیم (هر گروه دارای شش حیوان) و به صورت زیر مورد درمان قرار گرفتند:

گروه اول: نرمال سالین با دوز ml/day ۲ به مدت چهار روز، گروه دوم: سیس پلاتین با دوز mg/kg ۵ به صورت تک دوز، فقط در روز اول، گروههای سوم تا پنجم: همگی سیس پلاتین را به روش گروه دوم دریافت نمودند. با این تفاوت که یک ساعت قبل از آن در روز اول و سپس به مدت سه روز متوالی دیگر، کروسین را به ترتیب با دوزهای mg/kg/day ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ دریافت نمودند. تمام تزریقها به روش داخل صفاقی انجام شد. در روز چهارم نمونه های ادرار ۲۴ ساعته از تمامی

Archive of SID

www.SID.ir

حیوانات جمع آوری گردید. در روز پنجم آزمایش تمام گروهها با اتر بیهوش شده و پس از خونگیری از قلب، کلیه راست آنها جدا و جهت مطالعات بافت شناسی درون محلول فرمالین ۱۰ درصد فیکس شدند.

اندازه گیری اوره و کراتینین خون: میزان اوره و کراتینین خون به عنوان معیاری جهت تعیین آسیب کلیوی اندازه گیری شد. در این مطالعه از دستگاه اتو آنالایزر(Technicon RA-1000) و کیت اوره بر اساس روش کالریمتری جهت اندازه گیری اوره و از روش ژافه جهت اندازه گیری کراتینین خون استفاده گردید.

اندازه گیری قند و پروتئین ادرار: میزان قند و پروتئین ادرار نیز به عنوان معیاری جهت تعیین آسیب کلیوی اندازه گیری شد. در روز پنجم بعد از جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته از روش آنزیماتیک (گلوکز اکسیداز) جهت اندازه گیری گلوکز و از روش توربیدومتری (تری کلرو استیک اسید) جهت اندازه گیری پروتئین ادرار استفاده شد.

بررسی بافت شناسی: کلیه در محلول فرمالین ۱۰ درصد به مدت یک هفته فیکس شده و مراحل آبگیری و شفاف سازی به ترتیب با عبور از الکل با درجات مختلف و گزیلن انجام شد. سپس بافتها قالب گیری شده و جهت مطالعات بافت شناسی با استفاده از دستگاه میکروتوم برشهای ۵ میکرونی تهیه و به روش هماتوکسیلین- ائوزین رنگ آمیزی شدند.

محاسبات آماری: در این مطالعه نتایج به صورت Mean ± SEM بیان شده و جهت مقایسه نتایج از روش آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و تست Tukey استفاده و مقادیر با $p< ۰/۰۵$ به عنوان تفاوت معنی دار گزارش شدند.

نتایج

مقادیر اوره و کراتینین نمونه خون و گلوکز و پروتئین نمونه ادرار در گروههای مختلف در جدول ۱ نشان داده شده است. همان طور که مشاهده می شود سیس پلاتین باعث افزایش معنی دار ($p< ۰/۰۰۱$) اوره خون نسبت به گروه نرمال سالین شده است. میزان اوره خون به ترتیب در گروههای دریافت کننده کروسین با دوزهای ۱۰۰mg/kg ($p<۰/۰۵$)، ۲۰۰ mg/kg ($p< ۰/۰۰۱$) و ۴۰۰ mg/kg ($p<۰/۰۰۱$) نسبت به گروه سیس پلاتین کاهش معنی داری را نشان داده است. با توجه به جدول، سیس پلاتین باعث افزایش معنی دار ($p<۰/۰۰۱$) کراتینین خون نسبت به گروه نرمال سالین شده است. میزان کراتینین خون در گروههای دریافت کننده کروسین نسبت به گروه سیس پلاتین کاهش معنی داری ($p< ۰/۰۰۱$) را نشان داده است. همچنین سیس پلاتین به طور معنی دار ($p< ۰/۰۰۱$) باعث افزایش گلوکز ادرار نسبت به گروه نرمال سالین شده است. میزان گلوکز ادرار در گروههای دریافت کننده کروسین نسبت به گروه سیس پلاتین کاهش معنی داری($p< ۰/۰۰۱$) را نشان داده است. پروتئین ادرار در گروه دریافت کننده سیس پلاتین به طور معنی داری ($p< ۰/۰۰۱$) نسبت به گروه نرمال سالین افزایش یافته است. میزان پروتئین ادرار در گروههای دریافت کننده کروسین نسبت به گروه سیس پلاتین کاهش معنی داری($p< ۰/۰۰۱$) را نشان داده است. مطالعات میکروسکوپی نمونه های رنگ آمیزی شده از بافت کلیه در گروههای مختلف حیوانات که با میکروسکوپ استاد و دانشجو مدل Olympus PX 50 F3 انجام شد به شرح زیر می باشد:

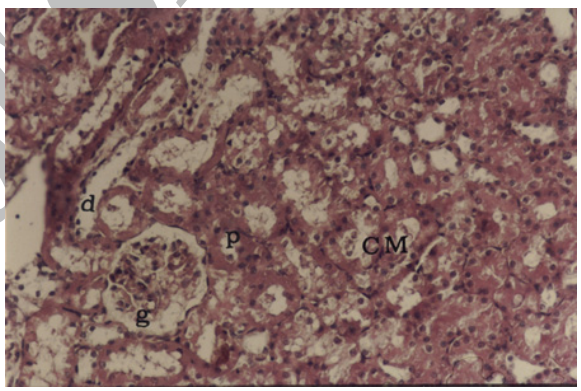
جدول ۱: نتایج حاصل از نمونه های خون و ادرار گروههای مورد آزمایش.

گروه حیوانی	نمونه خون		نمونه ادرار		نتایج پاتولوژیک
	اوره	کراتینین	پروتئین	گلوکز	
گروه نرمال سالین (۲ ml/day)	٤٦/١٧ ± ٤/٨٦ ***	۰/۷۳ ± ۰/۰۳ ***	۰/۷ ± ۰/۰۸ ***	٥ ± ۰/٥٢ ***	-
گروه سیس پلاتین (٥ mg/kg)	١٥٣ ± ١٢/٦٣	١/٣٣ ± ۰/۰٨	٢/٥٨ ± ۰/۰٩	١٦/٨٣ ± ١/٣	++++
گروه کروسین+ سیس پلاتین (١۰۰ mg/kg)	١٢٠ ± ٢/٩٣ *	۰/۹٨ ± ۰/۰٦ ***	١/٥٧ ± ۰/١٣ ***	٨/٥ ± ۰/٧٦ ***	+++
گروه کروسین+ سیس پلاتین (٢۰۰ mg/kg)	٩٣/١٧ ± ٢/٦٨ ***	۰/۹٢ ± ۰/۰٥ ***	١/١ ± ۰/۰٨ ***	٦ ± ۰/٨٦ ***	++
گروه کروسین+ سیس پلاتین (٤۰۰ mg/kg)	٧٥/٨٣ ± ٣/٣٤ ***	۰/٨٨ ± ۰/۰٣ ***	۰/۹٧ ± ۰/۰٦ ***	٥/٨٣ ± ۰/٨٣ ***	- / +

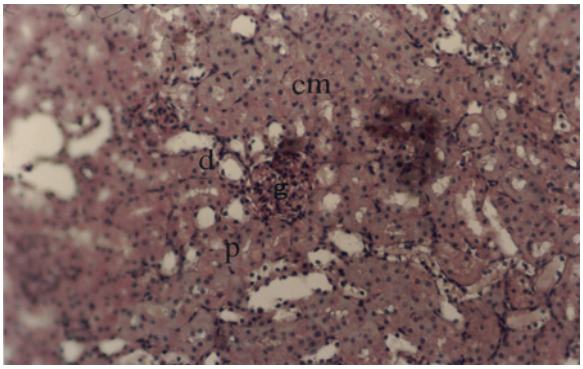
Archive of SID

www.SID.ir

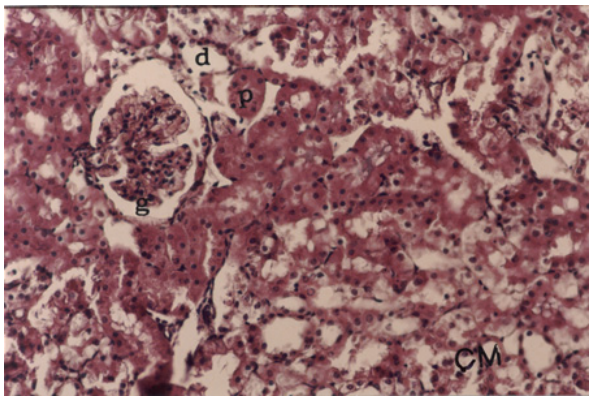
تصویر۱، نمایی از کلیه سالم را در گروه دریافت کننده نرمال سالین نشان می دهد. همانطور که ملاحظه می شود تمامی قسمتهای نفرون شامل گلومرول، لوله های پروکسیمال و دیستال و ناحیه قشری - مرکزی (کورتیکومدولاری) سالم به نظر می رسند. تصویر۲، نمایی از کلیه گروه دریافت کننده سیس پلاتین را نشان می دهد. با توجه به تصویر گلومرولها در ناحیه قشری تخریب شده و توبولهای ناحیه کورتکس نمایی غیر طبیعی دارند. در ناحیه کورتیکومدولاری نیز تخریب وسیعی در توبولها مشاهده می شود. تصویر۳، نمایی از کلیه گروه دریافت کننده کروسین (۴۰۰ mg/kg) را نشان می دهد. با توجه به تصویر، در نواحی کورتکس و کورتیکومدولاری آثار ترمیم و محافظت ناشی از تزریق کروسین به خوبی مشاهده می شود.



تصویر۱: نمایی از کلیه سالم در گروه دریافت کننده نرمال سالین. تمامی اجزای آناتومیکی سالم به نظر می رسند.
g: گلومرول p: توبول پروکسیمال d: توبول دیستال
cm: ناحیه کورتیکومدولاری



تصویر۲: نمایی از کلیه در گروه دریافت کننده سیس پلاتین. تخریب وسیع در ناحیه کورتیکومدولاری و غیر طبیعی بودن توبولها در بخش قشری.
g: گلومرول p: توبول پروکسیمال d: توبول دیستال
cm: ناحیه کورتیکومدولاری



تصویر ۳: نمایی از کلیه در گروه دریافت کننده کروسین (۴۰۰ mg/kg). آثار ترمیم و محافظت در نواحی کورتکس و کورتیکومدولاری مشاهده می شود.
g: گلومرول p: توبول پروکسیمال d: توبول دیستال
cm: ناحیه کورتیکومدولاری

بحث

سمیت حاد کلیوی ناشی از مصرف سیس پلاتین در بیماران مبتلا به سرطان از جمله عوارض جانبی مهم این دارو می باشد که باعث محدودیت مصرف آن می شود(۱، ۱۹). در این مطالعه مشخص گردید که کروسین اثرات محافظتی در برابر سمیت حاد کلیوی ناشی از سیس پلاتین در مدل حیوانی دارد.

سیس پلاتین از طریق آسیب مستقیم توبولی باعث کاهش فیلتراسیون گلومرولی و در نهایت سمیت حاد کلیوی می شود (۱). مطالعات متعدد نشان داده است که در سمیت حاد کلیوی علائمی مانند تورم کلیه، پروتئین اوری، گلوکز اوری، افزایش اوره و کراتینین پلاسما ایجاد می شود (۲۰) که نتایج حاصل از مطالعه حاضر نیز تایید کننده نتایج ناشی از آن مطالعات می باشد.

همانطور که بیان شد در این مطالعه کروسین باعث کاهش پروتئین اوری و گلوکز اوری ناشی از سیس پلاتین در حیوانات مورد آزمایش شده و از افزایش میزان اوره و کراتینین خون نیزجلوگیری به عمل آورده است. طبق مطالعات مشخص شده که بیشترین آسیب کلیوی سیس پلاتین آسیب ناحیه S_3 (کورتیکومدولاری) توبول پروگزیمال می باشد (۱) که نتایج حاصل از بافت شناسی نیز تایید کننده این موضوع می باشد. امروزه یکی از مکانیسمهای مهم در بروز سمیت حاد

Archive of SID
www.SID.ir

کلیوی سیس پلاتین را آسیب اکسیداتیو ناشی از گونه های فعال اکسیژن(ROS) می دانند که مهمترین آنها رادیکال هیدروکسیل می باشد. این گونه های فعال باعث پراکسیداسیون چربیها، تخریب پروتئین ها و DNA گردیده و از این طریق موجب آسیب توبولی و سمیت حاد کلیوی می شوند (۱). یکی از مهم ترین عوامل پیشگیری کننده از اکسیداسیون میزان ذخیره گلوتاتیون داخل سلولی می باشد. ایجاد استرس اکسیداتیو توسط سیس پلاتین ذخایر گلوتاتیون سلولی را کاهش داده و باعث افزایش فعالیت گونه های فعال اکسیژن و در نهایت تخریب توبولی و بروز سمیت حاد کلیوی می شود (۲۱).

کروسین از ترکیبات کاروتنوئیدی موجود در زعفران است که در آب محلول بوده و اثرات فارماکولوژیک مختلفی از آن دیده شده است. در یکی از این مطالعات مشخص شده که کروسین دارای اثرات محافظتی بر روی کلیه بوده و از ایسکمی کلیوی جلوگیری می کند (۷). همچنین کروسین در جلوگیری از آسیب حاد کبدی ناشی از آفلا توکسین B1 هم موثر می باشد (۱۷). از طرف دیگر کروسین دارای اثرات مهار رشد سلو لهای سرطانی در محیط برون تنی بوده (۱۱) و از آسیب ژنی در مدل استرس اکسیداتیو ناشی از ژنوتوکسینها در موش هم جلوگیری می کند (۱۴). در مطالعه ای دیگر مشخص شده است که کروسین در سلولهای مغزی PC-12 باعث افزایش سنتز گلوتاتیون گردیده و از آسیب اکسیداتیو جلوگیری می کند (۱۸). با توجه به این اثرات و همچنین مکانیسم سمیت سیس پلاتین می توان احتمال داد که کروسین از طریق مهار رادیکالهای آزاد، مهار استرس اکسیداتیو ناشی از گونه های فعال اکسیژن و افزایش سنتز گلوتاتیون می تواند باعث کاهش آسیب توبولی و در نتیجه پیشگیری از سمیت حاد کلیوی سیس پلاتین گردد. با توجه به نتایج حاصل از سایر مطالعات و همچنین نتایج حاصل از مطالعه حاضر و تایید اثرات محافظت کنندگی کروسین در سمیت کلیوی ناشی از سیس پلاتین، پیش بینی می شود که در آینده بتوان از کروسین به عنوان دارویی جهت کاهش عوارض کلیوی سیس پلاتین استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه بر اساس طرح پژوهشی تایید شده و حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد صورت گرفته است که به این وسیله از آن معاونت محترم قدردانی می شود.

References

1. Satoh M., Kashihara N., Fujimoto S., Horike H., Tokura T., Namikoshi T., Sasaki T., Makino H., 2003, A novel free radical scavenger, Edarabone, protects against cisplatin- induced acute renal damage in vitro and in vivo, J. Pharmacol. Exp. Thr., 305:1183- 1190.
2. Abdullaev F. I., Espinosa-Aguirre J. J., 2004, Biomedical properties of saffron and its potential use in cancer therapy and chemoprevention trials, Cancer.Detect.Prev., 28: 429-432.
3. Hosseinzadeh H., Younesi H. M., 2002, Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Crocus sativus* L. stigma and petal extracts in mice, BMC. Pharmacol., 2:1-8.
4. Hosseinzadeh H., Karimi Gh., Niapoor M., 2004, Antidepressant effects of *Crocus sativus* stigma extracts and its constituents, crocin and safranal, in mice, Acta. Hort., 650: 435-445.
5. Vahidi H., Kamalinejad M., Sedaghati N., 2002, Antimicrobial properties of *Crocus sativus* L., Iran. J. Pharmaceut. Res., 1:33-35.
6. Nair S. C., Pannikar B., Panikkar K. R.,1991, Anti tumour activity of saffron (*Crocus sativus*), Cancer.Lett., 57: 109-114.
7. Hosseinzadeh H., Sadeghnia H. R., Ziaee T., Danaee A., 2005, Protective effect of aqueous saffron extract (*Crocus sativus* L.) and crocin, its active constituent, on renal ischemia- reperfusion –induced oxidative damage in rats, J. Pharm. Pharmaceut. Sci., 8:387-393.
8. Abe K., Sugiura M., Shoyama Y., Saito H., 1998, Crocin antagonizes ethanol inhibition of NMDA receptor mediated responses in rat hippocampal neurons, Brain.Res., 787:132-138.
9. El-Daly E. S., 1998, Protective effect of cystein and vitamin E, *Crocus sativus* and *Nigella sativa* extracts on cisplatin- induced toxicity in rats, J. Pharm. Belg., 53:87-95.

Archive of SID
www.SID.ir

10. Ashrafi M., Bathaie S. Z., Taghikhani M., Moosavi-Movahedi A. A., 2005, The effect of carotenoids obtained from saffron on histone H1 structure and H1-DNA interaction, Int. J. Biol. Macromol., 36:246-252.
11. Ochiai T., Ohno S., Soeda S., Tanaka H., Shoyama Y., Shimeno H., 2004, Crocin prevents the death of rat pheochromyctoma (PC-12) cells by its antioxidant effects stronger than those of α-tocopherol, Neurosci. Lett., 362: 61-64.
12. He Sh.Y., Qian Z. Y., Tang F. T., Wen N., Xu G.L., Sheng L., 2005, Effects of crocin on experimental atherosclerosis in quails and its mechanisms, Life. Sci., 77:907-921.
13. Olmo D. C. G., Riese H. H., Escribano J., Ontanon J., Fernandez J. A., Atienzar M., Olmo D. G., 1999, Effects of long term treatment of colon adenocarcinoma with crocin,a carotenoid from saffron(*Crocus sativus* L.): an experimental study in the rat, Nutr. Cancer., 35:120-126.
14. Konoshima T., Takasaki M., Tokuda H., Morimoto S., Tanaka H., Kawata E., Xuan L.J., Saito H., Sugiura M., MolnarJ., Shoyama Y., 1998, Crocin and crocetine derivatives inhibit skin tumor promotion in mice, Phytother. Res., 12: 400-404.
15. Lee I.Ah., Lee J.H., Baek N.I., Kim D.H., 2005, Antihyperlipidemic effect of crocin isolated from the fractus of Gardenia jasminoides and its metabolite crocetin, Biol. Pharm. Bull., 28: 2106-2110.
16. Abe K., Saito H., 2000, Effects of saffron extract and its constituent crocin on learning behaviour and long term potentiation, Phytother.Res., 14:149-152.
17. Lin J.K., Wang C.J., 1986, Protection of crocin dyes on the acute hepatic damage inducd by aflatoxin B1 and dimethylnitrosamine in rats, Carcinogenesis, 7: 595-599.
18. Ochiai T., Soeda Sh., Ohno S., Tanaka H., Shoyama Y., Shimeno H., 2004, Crocin prevents the death of PC-12 cells through sphingomyelinase-ceramide signaling by increasing glutathione synthesis, Neurochem. Int., 44: 321-330.
19. Schrier R. W., 2002, Cancer therapy and renal injury, J. Clin. Invest., 110: 743-745.
20. Badary O.A., Abdel-Maksoud S., Ahmed W.A., Owieda G.H., 2005, Naringenin attenuates cisplatin nephrotoxicity in rats, Life. Sci., 76: 2125-2135.
21. Atessahin A., Yilmaz S., Karahan I., Ceribasi A.O., Karaoglu A., 2005, Effects of lycopene against cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats, Toxicology, 212: 116-123.

Archive of SID

www.SID.ir